

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON  
Année scolaire 1898-99. — N° 112

---

# THÉOBROMINE & DIGITALE

Etude clinique comparative

---

## THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 22 Mars 1899

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

**Benjamin LEMOYNE De VERNON**

Né le 19 août 1872, à Dunières (Haute-Loire)

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

LYON

IMPRIMERIE DES FACULTÉS

(20, RUE CAVENNE, 20)

Mars 1899



# THÉOBROMINE ET DIGITALE

ÉTUDE CLINIQUE COMPARATIVE



FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON  
Année scolaire 1898-99. — N° 112

---

# THÉOBROMINE & DIGITALE

Etude clinique comparative

---

## THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 22 Mars 1899

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

**Benjamin LEMOYNE De VERNON**

Né le 19 août 1872, à Dunières (Haute-Loire)

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon



**LYON**

IMPRIMERIE DES FACULTÉS

20, RUE CAVENNE, 20

—  
Mars 1899

# PERSONNEL DE LA FACULTE

MM. LORTET..... DOYEN.  
LACASSAGNE..... ASSESSEUR.

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PAULET, CHAUVEAU, BERNE

## PROFESSEURS

|                                                      |   |                        |
|------------------------------------------------------|---|------------------------|
| Cliniques médicales.....                             | { | MM. LÉPINE.<br>BONDET. |
| Cliniques chirurgicales.....                         | { | OLLIER.<br>PONCET.     |
| Clinique obstétricale et Accouchements.....          |   | FOCHIER.               |
| Clinique ophtalmologique.....                        |   | GAYET.                 |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques..... |   | GAILLETON.             |
| Clinique des maladies mentales.....                  |   | PIERRET.               |
| Physique médicale.....                               |   | MONOYER.               |
| Chimie médicale et pharmaceutique.....               |   | HUGOUNENQ.             |
| Chimie organique et Toxicologie.....                 |   | CAZENEUVE.             |
| Matière médicale et Botanique.....                   |   | FLORENCE.              |
| Zoologie et Anatomie comparée.....                   |   | LORTET.                |
| Anatomie.....                                        |   | TESTUT.                |
| Anatomie générale et Histologie.....                 |   | RENAUT.                |
| Physiologie.....                                     |   | MORAT.                 |
| Pathologie interne.....                              |   | TEISSIER.              |
| Pathologie externe.....                              |   | AUGAGNEUR.             |
| Pathologie et Thérapeutique générales.....           |   | MAYET.                 |
| Anatomie pathologique.....                           |   | TRIPPIER.              |
| Médecine opératoire.....                             |   | POLLOSSON (Maurice).   |
| Médecine expérimentale et comparée.....              |   | ARLOING.               |
| Médecine légale.....                                 |   | LACASSAGNE.            |
| Hygiène.....                                         |   | BARD.                  |
| Thérapeutique.....                                   |   | SOULIER.               |
| Pharmacie.....                                       |   | CROLAS.                |

## PROFESSEUR ADJOINT

Clinique des Maladies des Femmes..... LAROYENNE.

## CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

|                                                 |                  |        |
|-------------------------------------------------|------------------|--------|
| Clinique des Maladies des Enfants.....          | MM. WEILL.       | agrégé |
| Maladies des oreilles, du nez et du larynx..... | LANNOIS          | —      |
| Accouchements.....                              | POLLOSSON (Aug.) | —      |
| Botanique.....                                  | BEAUVISAGE       | —      |

## AGRÉGÉS

|                  |         |         |                 |
|------------------|---------|---------|-----------------|
| MM.              | MM.     | MM.     | MM.             |
| BEAUVISAGE.      | ROLLET. | DURAND. | PAVIOT.         |
| CONDAMIN.        | ROUX.   | DOYON.  | NOVÉ-JOSSERAND. |
| COURMONT         | COLLET. | BARRAL. | BÉRARD.         |
| DEVIC.           | BOYER.  | MOREAU. | BORDIER.        |
| POLLOSSON (Aug.) | VALLAS. | PIC.    | SAMBUC.         |
| ROCHET.          | SIRAUD. |         |                 |

M. BEAUDUN, Secrétaire

## EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. BONDET, Président ; COURMONT, Assesseur

MM. PIC et NOVÉ-JOSSERAND, Agrégés

*La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.*

*Nous sommes heureux de dire ici tout ce que nous devons à M. le Professeur Bondet. C'est auprès de ce maître éminent que s'est réellement formée et achevée notre éducation médicale. Nous connaissons les maladies : il nous a fait connaître les malades, et nous a appris à leur être utile ; nous étions encore étudiant : nous sommes, grâce à lui, devenu un peu médecin. En daignant accepter la présidence de notre thèse, il nous fait un très grand honneur et ajoute aux obligations que nous lui avons déjà. Qu'il soit persuadé de notre bien vive et très sincère reconnaissance.*

*MM. A. Pollosson, Vallas et Jaboulay ont été nos premiers maîtres en chirurgie ; nous ressentons bien vivement l'honneur d'avoir été leur élève. Nous n'aurions garde d'oublier quelle amabilité nous ont témoignée MM. Audry et Colrat, médecins des hôpitaux, pendant comme après notre passage dans leur service.*

*MM. les Professeurs agrégés, J. Courmont, Pic et Nové-Josserand ont bien voulu se mettre à notre disposition pour la constitution de notre jury de thèse ; nous sommes très sensible à l'honneur qu'ils nous font et nous les remercions de leur amabilité.*

*MM. Barjon et Bret ont mis à notre service avec une affabilité sans égale leur talent d'histologistes. Nous leur adressons ici nos meilleurs remerciements.*

*B. L.*



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

## INTRODUCTION

---

« Sans la digitale, comment saurais-je pratiquer la médecine? » s'écriait Schönbein. On peut dire en effet, et on ne saurait trop haut le proclamer, que sans la digitale, il n'y aurait pas de cardiothérapie. Depuis les essais cliniques de Whitering, publiés en 1775 à la Société de médecine d'Edimbourg, la plante merveilleuse n'a rien perdu de sa juste renommée. Aujourd'hui encore nombre de praticiens ne veulent connaître que la digitale dans la thérapeutique des affections cardio-vasculaires, et dans l'esprit de savants éminents elle est le seul médicament à conserver; tout au plus Nothnagel daigne-t-il lui adjoindre le calomel.

C'est un fait généralement consenti que la digitale, comme antiasystolique, n'a pas un seul véritable succédané; dans l'arsenal des médicaments cardiaques, elle détient sous ce rapport une incontestable suprématie par le caractère et par la puissance de ses effets; c'est à la digitale que nous devons nos plus beaux et nos plus nombreux succès. Sous son influence bienfaisante, une véritable guérison fonctionnelle s'établit, dont la durée varie suivant l'état des lésions, l'atteinte

générale de l'organisme, et les précautions observées par le malade. Peu à peu celui-ci se remet à cotoyer les frontières de l'asystolie ; sa fibre cardiaque dégénère, la maladie se généralise ; elle n'est plus au cœur ou au rein, elle est partout. La digitale fait alors moins souvent *honneur au médecin*. Celui-ci, privé du secours de cette arme puissante, se voit obligé de battre en retraite devant l'évolution qui se précipite, et malheureusement aussi devant une souffrance sur laquelle il croit désormais n'avoir aucune prise.

Il est des cas moins nombreux, mais bien certains, où l'on voit la digitale se montrer de bonne heure impuissante ; quelquefois même elle échoue dès la première attaque d'asystolie ; la dyspnée lui résiste, elle ne chasse pas les œdèmes, l'effrayante angoisse pèse toujours sur le malade. Si le médecin n'est pas prévenu de ces faux pas de la digitale, et s'il ne sait pas en pénétrer la cause, il ne veut pas douter de la vertu du médicament, mais il accuse la préparation, modifie la formule ou la dose, et toujours, perdant un temps précieux, il se heurte sans plus de succès au même obstacle.

Depuis quelque temps nous avons vu M. le Professeur Bondet proposer alors la théobromine, et en obtenir des résultats remarquables. Dès lors, nous est venue la pensée d'étudier cette question abordée sur quelques points déjà sous l'influence de Maîtres parisiens. Nous l'abordons nous-même avec d'autant plus d'intérêt que, parmi les misères de l'hôpital, le tableau de l'asystolie ou de l'urémie dyspnéique nous a toujours le plus vivement impressionné. C'est un

malade qui jour et nuit est courbé sur son lit, évitant de parler, se privant de nourriture ; dans son regard inquiet on lit une mortelle angoisse ; anéanti par l'insomnie, il n'ose se confier au sommeil dans lequel il craint de se plonger pour toujours. Considérez le sort de ce malade, cardiaque, brightique, vieil emphysémateux, qui traverse cinq, dix crises semblables avant d'arriver à l'épreuve ultime, et peut-être serez-vous tenté d'envier, à son regard, le sort du tuberculeux chronique, qui, sauf complications, souffre peu, ne manque pas d'air au repos, qui enfin, loin d'être tourmenté par une incessante et terrible inquiétude, se plaît quelquefois à espérer la guérison, alors que l'heure approche où va bientôt s'ouvrir la tombe.

Eloigner la dyspnée, résoudre les œdèmes, rendre au cœur affolé son rythme et sa force : voilà le triomphe de la digitale. Faut-il cependant la donner à tout propos ? et quand elle échoue est-on absolument désarmé ? Il y a, à côté d'elle, des substances d'un emploi très inégal. Le médecin donne très souvent de la caféine ; il connaît le strophantus, la théobromine, la spartéine....., il connaît ces derniers agents, mais il n'y a que rarement ou jamais recours et cela pour deux raisons : ou bien parce qu'il ignore leurs propriétés particulières, leur action précise, et par suite leurs indications spéciales ; ou bien parce qu'il s'en défie, sa défiance pour telle de ces substances ne reposant parfois que sur le silence relatif qui s'est fait sur son compte, après le bruit et la vogue peut-être exagérés qui marquèrent son apparition.

Cette défiance et ce dédain ne doivent pas s'adresser

à la théobromine. Sée, Huchard, pour ne citer que des Maîtres français, ont montré sa réelle valeur. Nous apportons ici quelques observations recueillies dans les hôpitaux de Lyon, relatives à l'insuffisance cardiaque ou rénale ; mettant en parallèle la théobromine et la digitale, nous chercherons à en préciser les indications respectives. Telle est la tâche que nous nous sommes proposé modestement d'accomplir, avec le regret que le temps un peu court dont nous disposons ne nous permette pas de la pousser plus avant et de l'étayer de plus nombreuses observations.

Ce travail comprend deux parties :

Dans la première, qui est fort réduite, nous ne donnons sur la physique, la chimie, la physiologie générale et la toxicologie de la théobromine que les notions indispensables à la connaissance générale de ce médicament.

Dans la seconde partie, après un exposé du mode d'action respectif de la digitale et de la théobromine, nous plaçons nos observations et ensuite, l'étude clinique comparative qui s'en dégage, laquelle doit garder dans ce travail la part prépondérante.

# THÉOBROMINE ET DIGITALE

Etude Clinique comparative

---

## HISTORIQUE DE LA THÉOBROMINE

---

La théobromine fut isolée en 1847 par Woskesenski des semences de cacao. Ses propriétés diurétiques ne furent découvertes et utilisées qu'en 1888, grâce aux recherches de Schröder, suivies de près par celles de Gram. En 1893, G. Sée en fait l'apologie auprès de l'Académie de médecine et l'oppose à la diurétine dont il indique les dangereuses propriétés. La Société de thérapeutique lui consacre en 1896 et 1897 plusieurs séances. Huchard, qui s'est particulièrement occupé de ce médicament, l'étudie dans plusieurs publications et dans le traité de thérapeutique d'A. Robin. La dernière publication est de Marfan ; elle a trait à l'emploi de la théobromine chez l'enfant,

## NOTIONS PHYSICO-CHIMIQUES

### SUR LA THÉOBROMINE

---

La théobromine qui a pour formule  $C^7 H^8 Az^4 O^2$  appartient comme la caféine à la série xanthique. Elle se présente sous la forme de cristaux blancs, anhydres, d'une saveur un peu amère, se sublimant sans fondre vers  $290^\circ$ . Elle ne se dissout ni dans l'eau, même bouillante, ni dans l'alcool et l'éther. Elle n'est pas soluble, comme la caféine, dans le salicylate ou le benzoate de soude. La *diurétine* n'est pas, comme on le dit quelquefois, un salicylate double de soude et de théobromine ; elle consiste, ce qui est bien différent, en une solution de théobromine dans la soude caustique à 4/100. Les expériences de Gley ayant prouvé que la présence de la soude suffit à tuer les chiens, il ne faut pas s'étonner des nombreux méfaits attribués à ce produit commercial.

Il serait très utile de pouvoir vérifier la pureté de la théobromine, les accidents qu'elle provoque quelquefois pouvant à *priori* être mis sur le compte d'impuretés ou de falsifications. La caféine et la théophylline,

qui y sont mélangées quelquefois d'après Huchard, pourraient se déceler par leur solubilité dans l'eau et l'alcool froids, bien plus considérable que celle de la théobromine. Ces différences de solubilité dans l'eau ne suffiraient pas, d'après Patein, à caractériser ces éléments surajoutés. Il faudrait le point de fusion et surtout le degré de solubilité dans l'eau alcalinisée.

## **PHYSIOLOGIE GÉNÉRALE ET TOXICOLOGIE DE LA THÉOBROMINE**

I. — L'action physiologique de la théobromine a été déterminée par Schröder, Gram, Cohnstein. Schröder, par des injections de théobromine dans la jugulaire du lapin, a le premier montré son pouvoir diurétique. L'effet obtenu est égal à 10/100 du poids de l'animal, alors que la caféine donne seulement une proportion de 3/100. La diurèse théobromique dure vingt heures, celle de la caféine six heures. Schröder attribue la prolongation de l'effet de la théobromine à la lenteur de son absorption, lenteur qui dépend de la très faible solubilité du médicament.

La diurèse théobromique ne s'accompagne d'aucune modification dans l'état des urines. Le taux de l'urée n'est pas augmenté, ni diminué; l'albumine n'apparaît pas dans l'urine normale. Sous quelle forme la théobromine passe-t-elle dans l'urine? Cette question n'est pas complètement élucidée. Villejean l'y aurait retrouvée intacte; des recherches postérieures n'ont pas confirmé ses expériences.

A l'état physiologique, la théobromine ne modifie en rien les phénomènes respiratoires ; on ne note rien du côté du tube digestif.

**II. Toxicologie.** — Mitscherlich et Bennet ont déterminé la toxicité de la théobromine. Voici en quelques mots le résultat de leurs expériences.

La mort est plus ou moins prompte suivant la dose et l'absorption bonne ou mauvaise :

Dose forte et bien absorbée : convulsions ; absorption lente : affaiblissement musculaire, somnolence, dyspnée, ralentissement du cœur, arythmie.

A l'autopsie, on trouve les muscles et le cœur longtemps contracturés après la mort ; les vaisseaux sont dilatés, les poumons congestionnés, ecchymotiques.

Des expériences de M<sup>me</sup> Konindji établissent les rapports de la toxicité de la caféine et de la théobromine. Celle-ci serait cinq fois moins toxique ; 0 gr. 05 de caféine tuent en une heure le cobaye qui résiste à 0 gr. 15 de théobromine.

## **MODES D'ACTION RESPECTIFS DE LA DIGITALE ET DE LA THÉOBROMINE**

Notre but étant surtout d'opposer la théobromine et la digitale, afin de rechercher quels doivent être leurs rapports cliniques, il est nécessaire que nous indiquions d'abord et que nous rapprochions l'influence spéciale, le mode d'action particulier de chacune de ces substances. Le succès thérapeutique en effet dépend de deux conditions qu'il est banal mais utile de

rappeler ici : la connaissance parfaite de la maladie, la science du remède propre à la combattre. Cette science doit être aussi exacte que possible lorsqu'il s'agit de la digitale. Nous allons donc exposer successivement dans ce chapitre les attributs spéciaux de la digitale et de la théobromine.

**I. Digitale.** — Nous ne ferons pas l'historique des controverses auxquelles a donné lieu la digitale.

Les idées que nous développerons ici appartiennent en particulier à MM. Potain, Huchard, J. Teissier. Elles ont été parfaitement exposées dans le cours professé en 1898 à la Faculté de Lyon par M. le Professeur Teissier dont l'enseignement nous est aujourd'hui, comme il le sera demain, une précieuse ressource.

On reconnaît aujourd'hui à la digitale une triple action sur le cœur, sur les vaisseaux et sur les œdèmes.

*Action sur le cœur.* — L'influence de la digitale se fait sentir en même temps sur la fibre musculaire et sur les nerfs du cœur. L'action nerveuse porte à la fois sur le nerf vague, dont la digitale renforce les propriétés inhibitrices, et sur le sympathique, par l'intermédiaire duquel elle augmente la résistance à la distension du myocarde. Son premier résultat est d'accroître les pulsations ébauchées, ensuite elle ralentit le cœur; elle allonge la diastole et favorise la réplétion du ventricule, sans pour cela augmenter le volume de l'organe; elle supprime ainsi les contractions inefficaces du cœur dont les cavités ont le temps de se remplir, et du même coup elle rend au pouls sa régularité.

La digitale est donc ralentissante, réductrice du volume du cœur; elle est en même temps un tonique de l'organe. Cette action tonique était mise en relief surtout par l'école de Beau; Bouillaud y voyait au contraire une action sédative. Les deux théories ont chacune leur part de vérité: à faible dose la digitale est un sédatif, un calmant, elle est « l'opium » du cœur; à dose massive, elle est le tonique, le « quinquina » du cœur.

Tels sont les effets déterminés par les doses thérapeutiques; si l'on donne d'emblée une dose toxique, l'effet est absolument opposé: l'accélération est immédiate; dans une première phase s'établit le rythme couplé ou le rythme digitalique, et dans une seconde phase l'arythmie digitalique, véritable folie du cœur.

*Action vasculaire.* — La digitale agit sur la circulation périphérique, en augmentant la contractilité des capillaires. Cette vaso-constriction contribue avec le renforcement des systoles cardiaques à élever la tension dans le système artériel.

*Action diurétique.* — Cette action n'existe pas chez l'homme sain; la digitale n'est diurétique qu'autant qu'il y a œdème préexistant, et la diurèse digitalique cesse après la disparition de la dernière goutte d'œdème. Comment agit la digitale?

Est-ce par l'élévation de la tension artérielle?

Les expériences de Lander Brunton et de Power prouvent au contraire que la vaso-constriction périphérique amenée par la digitale entrave la circulation rénale et par suite la sécrétion urinaire, et que celle-ci ne s'établit qu'au moment où la pression commence à baisser.

La digitale n'agit pas sur l'épithélium rénal, car elle produirait alors la diurèse à l'état physiologique, ce qui n'est pas. On tend, aujourd'hui, à considérer la diurèse digitalique comme la conséquence de la suractivité circulatoire périphérique qui facilite l'osmose, et ainsi fait rentrer dans la circulation les liquides pathologiques infiltrés dans les tissus.

Si l'on comprend ainsi l'action de la digitale, il faut, pour qu'elle soit indiquée, la réunion de trois conditions :

- « Un cœur faible ;
- « Un pouls irrégulier et rapide ;
- « De l'œdème.

« J. TEISSIER. »

Il faut savoir que les divers effets de la digitale peuvent apparaître successivement. C'est ainsi que l'on voit parfois se produire immédiatement la diurèse, alors que l'action ralentissante ne se manifeste que plus tard. Ce serait alors s'exposer à une intoxication que de poursuivre même à faible dose l'usage du médicament, jusqu'à ce que se soient manifestés tous ses effets ; car la digitale s'accumule, sinon matériellement, du moins comme action dynamique. Ce danger d'accumulation n'est pas le fait de la théobromine dont nous allons nous occuper maintenant.

**II. Théobromine.** — Deux opinions opposées, basées l'une et l'autre sur l'expérimentation et sur des observations cliniques, nous présentent la théobromine, l'une comme un simple diurétique rénal, dépourvu de toute action sur le cœur et les vaisseaux, l'autre

comme un véritable médicament vaso-moteur et toni-cardiaque. La première opinion, hâtons-nous de le dire, a pour elle les partisans les plus nombreux. Pour Schröder et Gram, pour M<sup>me</sup> Konindji, la théobromine agit uniquement sur l'épithélium rénal; Cohnstein confirme en 1893 la théorie de ses devanciers. « La théobromine n'augmente pas la pression sanguine; elle n'a pas d'effet constant sur le nombre des pulsations et n'accroît pas l'énergie des contractions cardiaques. Par suite, puisqu'elle est dépourvue d'action manifeste sur le cœur et les vaisseaux, il faut admettre que la polyurie dépend d'une excitation portant directement sur les éléments sécréteurs du rein. »

G. Sée, dans son rapport à l'Académie de médecine (1893), Huchard devant la Société de thérapeutique (1896) ont soutenu également la théorie épithéliale. La clinique, dit ce dernier, ne paraît pas favorable à l'opinion qui fait de la théobromine un médicament cardiovasculaire; elle tendrait au contraire à abaisser la tension artérielle, ce fait ne se produisant guère toutefois que pour des doses très fortes. Du reste la digitale elle-même n'augmente pas les urines directement en vertu de ses propriétés vaso-motrices; « elle ne résorbe pas les épanchements parce qu'elle est diurétique; elle devient diurétique parce qu'elle résout les épanchements en les faisant rentrer dans la circulation générale et en les éliminant par le rein ».

Contrairement à la théorie édifiée par Schröder et Gram, préconisée par G. Sée et Huchard, d'autres auteurs pensent que la théobromine n'est pas un simple diurétique épithélial, mais que son action porte

avant tout sur le système cardio-vasculaire. Lazzaro, au cours d'expériences faites à Milan en 1890, observe que la théobromine augmente la systole ventriculaire et la pression artérielle, et diminue la fréquence du pouls.

La même année, Geissler, se basant sur des faits expérimentaux et sur des observations cliniques, pose les conclusions suivantes :

1° La théobromine élève la pression artérielle qui retombe après la cessation du médicament ;

2° Les résultats cliniques ne se distinguent en rien de ceux de la digitale ; la théobromine n'est pas un simple diurétique, elle est un remède cardiaque.

Bardet constate expérimentalement une élévation de la tension artérielle par la théobromine ; le même auteur, considérant l'épithélium rénal comme un organe absolument passif, ne conçoit guère comment il pourrait retrouver sa perméabilité sous l'influence d'une drogue quelconque.

On voit d'après l'exposé de la question que le mécanisme de l'action de la théobromine n'est pas absolument élucidé. Il semble bien toutefois ressortir des enseignements cliniques les plus autorisés que la théobromine ne saurait revendiquer les propriétés qui distinguent la digitale. Elle est avant tout un diurétique, elle constitue un tonique musculaire général, mais elle n'a pas d'influence élective sur le myocarde. Chez plusieurs malades nous avons examiné attentivement son effet au point de vue circulatoire. Jamais nous n'avons vu sous l'influence de la théobromine une arythmie disparaître ou s'atténuer sensiblement. Nous

avons remarqué par exemple que le pouls semblait quelquefois reprendre de l'ampleur ; un pouls introuvable, insaisissable devenait nettement appréciable et l'on pouvait en suivre assez facilement les pulsations. Celles-ci, dans quelques cas, mais c'était très variable, nous ont paru être légèrement diminuées de fréquence.

En somme nous croyons que l'action sur le cœur et le pouls est plutôt secondaire. Si les battements du cœur deviennent plus énergiques après l'administration de la théobromine, c'est que cet organe fonctionne plus librement en raison du soulagement considérable que lui procure la disparition des œdèmes.

## OBSERVATIONS

---

### OBSERVATION I (Personnelle)

#### *Insuffisance et rétrécissement mitral*

Jean-Marie D..., 58 ans, tisseur, entre le 19 octobre 1898 dans le service de M. le Professeur Bondet.

A 18 ans, attaque de rhumatisme articulaire aigu, ayant duré dix-huit mois et atteint successivement toutes les grandes articulations. Depuis cette époque, pas d'autres manifestations articulaires.

A son entrée, dyspnée continue, le malade manque absolument d'air, expire bruyamment. Ailes du nez violacées, poulx veineux des jugulaires, œdème des jambes.

Gros cœur ; pointe dans le sixième espace ; souffle très net d'insuffisance mitrale ; souffle d'insuffisance tricuspidienn.

21 octobre. — Digitale : 0 gr. 30.

On la supprime le 24. Elle n'a aucune action.

25 oct. — Théobromine : 2 gr.

Amélioration notable ; disparition de l'œdème en 24 heures.

7 novembre. — Nouvelle poussée d'asystolie. Digitaline cristallisée : 0 gr. 001. Pas d'effet.

10 nov. — Théobromine : 2 gr.

11 nov. — L'œdème a disparu. Le malade se sentant bien demande à partir.

28 nov. — De nouveau l'œdème remonte et envahit la paroi

abdominale ; un peu d'ascite. Digitale : en infusion, à doses décroissantes.

5 décembre. — L'œdème persiste ; la face est violacée, la dyspnée est au moins aussi prononcée.

6 déc. — Théobromine : 3 gr.

8 déc. — Le malade urine 2,500 gr. L'œdème a disparu complètement. Pouls petit, fréquent ; 104 pulsations.

14 déc. — On supprime la théobromine.

Urines : 1,400 gr. Urée, 9 gr. 50. Disque léger d'albumine.

Examen du dépôt : Globules de pus abondants. Cellules épithéliales desquamées.

Le malade va bien à la selle, se trouve bien. Pas d'œdème. Au cœur, battements assez énergiques, irréguliers.

24 déc. — Tension artérielle très basse ; on sent le pouls à grand peine. Refroidissement des extrémités. Œdème des jambes. Le malade n'urine que quelques gouttes. On donne théobromine : 3 gr.

25 déc. — Le malade a bien dormi, respire librement (22 respirations). Pas de gêne épigastrique. Le pouls est toujours inégal, rapide (104-108), irrégulier ; mais on le sent facilement. Il était introuvable la veille. L'œdème a diminué.

26 déc. — Urines : 2,800 ; urée, 11 gr. ; pas d'albuminurie.

27 déc. — Urines très claires : 3,400 gr.

Le malade repose bien la nuit ; respiration calme et très libre ; pouls toujours irrégulier ; l'œdème des jambes persiste, moins abondant.

On supprime la théobromine ; la diurèse se maintient au-dessus de 3 litres jusqu'au 31 décembre.

2 janvier 1899. — L'urine diminue rapidement. Thrombose de la jambe gauche.

Le malade tombe dans un état de cachexie ultime. Piqûres de caféine et d'éther.

Mort le 11 janvier.

*Autopsie.* — Ascite légère ; épanchement pleural très faible.

*Poumons* : Le droit pèse 1.000 gr. ; il est totalement adhérent à la plèvre ; exsudat sous pleural assez abondant. Œdème aux deux poumons.

*Péricarde* : Symphyse péricardique très étendue.

*Cœur* : 570 gr. Cœur droit très dilaté, parois flasques, décolorées. Les deux oreillettes sont très dilatées ; caillots asystoliques.

Orifice auriculo - ventriculaire gauche : insuffisance et rétrécissement ; celui-ci prédomine. Les valves sont soudées par leurs commissures ; les piliers sont blancs, raccourcis.

Orifice aortique : Valvulite ; pas d'athérome.

*Aorte* : Elle semble très peu athéromateuse.

*Reins* : La capsule s'enlève facilement. A la surface du rein, petits kystes très nombreux. La substance corticale paraît très décolorée. Amas de graisse à la partie centrale. Poids, 190 et 150. gr.

*Foie* : Muscade typique. Poids 1,320 gr.

*Examen histologique du rein, par M. Barjon*

(Fixation par l'alcool, inclusion à la paraffine, coupes au microtome de Minot, coloration par l'hématéine éosine)

Presque pas de sclérose ; à peine si on note un léger épaissement des capsules glomérulaires. Pas d'artérite, endartérite oblitérante en aucun point. L'épithélium des tubes urinifères est assez bien conservé ; les noyaux sont teintés uniformément et d'une façon élective par l'hématéine. La seule chose qu'on note, c'est qu'en certains points des branches de l'anse de Henle et des tubes collecteurs, il existe dans la lumière du conduit un précipité constitué par une matière homogène sans structure, légèrement teintée en rose par l'éosine.

En somme, ce malade était un cardiaque orificiel ; il n'y avait pas de néphrite, mais seulement des lésions rénales secondaires, même très peu avancées. L'albumurie disparaissait régulièrement sous l'influence de la théobromine ; celle-ci soulageait la dyspnée, amenait la diurèse ; elle permit au malade de triompher de quatre attaques d'asystolie ; elle n'entraîna jamais le moindre signe d'intolérance. La digitale échoua totalement dès la première crise où elle fut administrée.

## OBSERVATION II (Personnelle)

### *Sclérose cardio-rénale*

Suzanne C..., 57 ans, ménagère. Entre le 5 octobre 1898 dans le service de M. le Professeur Bondet.

Sans antécédents héréditaires ou personnels ; depuis un an, dyspnée d'effort, palpitations. Depuis trois semaines, exagération de ces symptômes et de plus œdème des jambes.

Actuellement la malade est dyspnéique, assise sur son lit. L'œdème remonte jusqu'au milieu des cuisses. Aux poumons, râles fins aux bases. Au cœur, impulsion large, mal limitée ; la pointe est difficilement localisable ; souffle systolique de la pointe, propagé dans l'aisselle ; pas de congestion hépatique, pas d'ascite.

Pouls fort et tendu.

Urines rares, disque notable d'albumine.

10 octobre. — Théobromine : 2 gr.

11 oct. — Diurèse : 3 litres ; 15 gr. d'urée.

14 oct. — On supprime la théobromine.

19 novembre. — Le souffle de la pointe est bien moins intense. L'œdème des jambes a à peu près disparu.

5 décembre. — Nouvelle poussée d'asystolie. On donne : digitale, 0 gr. 30.

6 déc. — L'oppression et l'œdème n'ont en rien diminué : le poulx est tendu, le cœur régulier. Urines : 500 gr. Gros disque d'albumine.

9 déc. — L'oppression augmente encore ; matité et murmure diminués dans les 2/3 du poumon droit. On supprime la digitale et l'on donne : théobromine, 3 gr.

10 déc. — Amélioration notable ; urines : 3.000 gr. L'oppression a disparu, les jambes ont désenflé ; la malade se dit guérie.

14 déc. — La diurèse se maintient ; la malade a eu un vomissement que l'on attribue à la théobromine ; on réduit la dose à 1 gr. 50.

15 déc. — Examen des urines : 2.600 gr. ; teinte jaune clair ; urée excrétée : 13 gr. Dépôt : globules de pus abondants ; quelques amas granuleux.

La malade n'a aucun malaise, dort bien et demande si elle pourra sortir bientôt.

Le poulx est assez tendu, irrégulier, 108 pulsations.

20 déc. — Poulx rapide (120), respiration fréquente (38) ; le sommet droit respire mal. Subdélire ; le soir, température : 40°4 ; le lendemain, signes de broncho-pneumonie ; le délire et la fièvre persistent ; dyspnée (40 respirations).

La malade meurt le 23 décembre.

*Autopsie.* — *Poumons* : pneumonie lobulaire à noyaux confluents. Dans l'un des poumons deux infarctus : l'un ancien, l'autre récent.

*Cœur* : P. 670 gr. Hypertrophie généralisée portant surtout sur le ventricule gauche ; myocarde décoloré ; athérome des sigmoïdes aortiques ; induration calcaire des nids de pigeon.

Le tendon principal de la mitrale est décoloré, rétracté, sclérosé.

*Foie* : muscade ; 1.750 gr.

*Reins* : P. 160 et 120 gr., volume diminué ; la capsule entraîne avec elle des fragments de parenchyme. Coloration uniforme des substances corticale et médullaire. La substance corticale est diminuée de hauteur.

*Examen histologique du rein*, par M. Barjon.

(Technique analogue à celle de l'observation I)

L'aspect général du rein est celui d'une sclérose avancée ; toutes les artères sont frappées d'endartérite ; les parois sont très épaissies, sur des vaisseaux de petit calibre on note de l'endartérite oblitérante ; pour quelques-uns la lumière est complètement oblitérée. La capsule de Bowman des glomérules présente un épaississement considérable avec strutes de tissu conjonctif superposés. Tous les tubes urinifères sont environnés par une gangue de tissu conjonctif d'épaisseur variable. Les épithéliums se colorent mal ; les noyaux ne présentent pas d'imprégnation élective ; dans certains points il est impossible de les distinguer. Le tissu conjonctif est surtout développé dans la pyramide, en quelques points la gangue fibrillaire tend même à faire disparaître les tubes de Bellini.

Il s'agit en somme d'une sclérose rénale typique, avec myocardite interstitielle ; le pouls était assez tendu, irrégulier ; la digitale l'a régularisé pour quelques jours, mais n'a pas eu d'autre effet ; l'état au contraire allait s'aggravant. Alors on a donné par deux fois la théobromine qui a amené une amélioration générale très notable, au point que la malade se disant guérie demandait à sortir de l'hôpital.

OBSERVATION III (Personnelle)

*Myocardite. — Néphrite artérielle*

Ennemond R..., 68 ans, cultivateur. A 14 ans, typhus ; à 19 ans, syphilis ; pas d'alcoolisme.

En 1891, séjour à l'Hôtel-Dieu pour albuminurie, signes du petit brightisme. En 1895, hémorrhagie cérébrale traitée dans le service de M. le Professeur Lépine. En 1897 (28 août), il entre dans le service de M. le Professeur Bondet, encore hémiplegique et présentant tous les signes du mal de Bright.

*Au cœur* : la pointe bat dans le sixième espace en dehors du mamelon ; impulsion forte et tumultueuse ; pas de souffle, pas de galop ; salves de battements très variables comme durée.

*Artères dures*, hypertendues, athéromateuses.

*Aux poumons* : emphysème très étendu ; râles à la base.

*Foie volumineux*, douloureux.

*Pollakiurie*, beaucoup d'albumine.

L'état s'aggrave, le 3 décembre le malade est en imminence d'asystolie, dyspnée intense (48 respirations) sans rythme spécial. Au pouls 120 pulsations, stase jugulaire.

4 décembre 1897.— On donne : digitale, 0 gr. 30. Une amélioration sensible se dessine, lentement toutefois.

16 janvier 1898. — Nouvelle crise d'asystolie. On donne : digitale, 0 gr. 30 pendant trois jours. Nouvelle amélioration.

8 février.— Etat hyposystolique. On donne : digitale, 0 gr. 30 pendant deux jours. L'effet est moins prononcé ; l'œdème des jambes a légèrement diminué. Le malade reste très faible.

Le 25 février on l'envoie à Longchêne, il en revient le 4 avril avec un cœur arythmique, des jugulaires gonflées ; albuminurie à flot.

Deux ponctions pleurales pratiquées en juin retirent chaque fois un litre de liquide hémorrhagique.

16 août. — On donne pendant cinq jours trois pilules de scille, scammonée, digitale.

Les urines augmentent à partir du 20 ; mais l'œdème des jambes persiste, dur et douloureux. Cet œdème disparaît spontanément vers le 10 septembre.

En octobre, nouvelle poussée d'asystolie. Les pilules diurétiques ne produisant pas d'effet, on donne : théobromine, 3 grammes.

Une intolérance grave la fait supprimer dès le second jour.

Au cœur l'arythmie persiste ; les urines sont au-dessus du litre.

9 novembre. — Digitale, 0 gr. 30.

Le malade reste en hypoasystolie, avec un œdème des jambes très léger.

17 décembre. — Même état du cœur (salves de battements, pas de galop) ; pouls irrégulier, 100 pulsations.

Urines : 2.000 gr., foncées, rouges, 12 gr. d'urée ; disque considérable d'albumine. Dépôt : assez grand nombre de cylindres granuleux, quelques cellules épithéliales, libres ou contenues au sein des cylindres. Pas de globules rouges, ni de globules de pus.

24 déc. — Les urines ont baissé, elles atteignent à peine le litre, sont très albumineuses.

Pouls rapide, inégal, irrégulier ; râles d'œdème aux bases des poumons. On donne : théobromine, 3 gr.

25 déc. — Urines, 1.900. Le malade a vomi à maintes reprises dans la nuit ; il a encore un état nauséux et se plaint d'une céphalée intense, s'accusant sous forme d'une barre aux régions frontale et temporale. Il refuse de prendre la théobromine, qui est supprimée.

3 janvier 1899. — Oppression ; les urines ont retombé

au-dessous du litre; œdème violacé des jambes. On donne : digitale, 0 gr. 25.

La digitale n'a plus d'effet. Pouls très petit; hypothermie, injections de caféine et d'éther. Mort le 7 janvier.

*Autopsie.* — *Plèvres* : pleurésie aiguë avec fausses membranes très développées, mais peu adhérentes; liquide assez abondant, non teinté.

*Poumons* : atélectasie, pas d'œdème; à la base du poumon gauche gros infarctus avec large zone de broncho-pneumonie périphérique.

*Péricarde* : symphyse totale; adhérences récentes, facilement dissociables.

*Cœur* : très gros; P. 850 gr. Dilatation de toutes les cavités.

Insuffisance mitrale à l'épreuve de l'eau; pas d'insuffisance aortique; rien aux orifices du cœur droit. Valvule mitrale : athérome du bord libre. A la coupe du ventricule droit : tractus de sclérose blanchâtre très visibles à l'intérieur même du muscle.

*Reins* : P. 220 gr. La capsule enlevée assez facilement met à nu une surface grenue. Substance corticale très diminuée.

*Foie* : P. 1.340 gr. Foie muscade.

*Examen histologique*, par M. le Docteur Bret

(Fixation par le liquide de Muller, inclusion à la paraffine, coloration par l'hématéine éosine)

*Cœur* : sur des coupes intéressant la totalité de la paroi du ventricule gauche au niveau de la pointe : la moitié interne de la paroi est dissociée par d'épaisses travées de tissu conjonctif formant de larges bandes fibreuses auxquelles s'accroissent çà et là quelques fibres musculaires isolées. Ce tissu fibreux est très pauvre en noyaux; toutes ces zones de tissu fibreux sont parcourues par des capillaires énormément dilatés remplis de globules rouges et aussi pour quelques-uns

de leucocytes. Les fibres musculaires ont pour la plupart conservé leur striation normale; les noyaux ne sont pas déformés; en certains points on constate la désintégration segmentaire.

*Rein*: Enorme développement du réseau capillaire. La lumière des tubes urinifères paraît un peu élargie, mais il n'y a pas dégénération des cellules épithéliales.

Sur quelques points, nappes scléreuses constituées par un tissu conjonctif dense, au milieu duquel on distingue surtout les capillaires; les canalicules y semblent comme perdus; les glomérules présentent une ectasie très marquée de leurs anses capillaires, leur capsule est très épaissie et comble chez quelques-uns la cavité glomérulaire.

*Foie*: très altéré, énorme ectasie des capillaires; atrophie des trabécules; infiltration graisseuse des cellules hépatiques; mais pas de véritable cirrhose cardiaque.

Ce malade avait une grande sclérose du myocarde et une néphrite artérielle très avancée. La digitale au début l'améliora à plusieurs reprises, mais les crises se répétant fréquemment, elle eut plus tard moins d'influence. La théobromine fut donnée à dose trop forte (3 gr.), amena de l'intolérance grave et le malade la fit supprimer. Comme nous l'ont appris des observations postérieures, il aurait fallu la reprendre à dose réduite, et elle aurait produit de bons résultats; remarquons en effet que, bien que la dose absorbée par l'estomac ait été absolument minime (en raison des vomissements) elle éleva d'un seul coup la diurèse à 1.900 gr., résultat considérable si l'on songe qu'elle travaillait sur un rein à moitié étouffé par la sclérose.

OBSERVATION IV (Personnelle)

*Néphrite chronique. — Dilatation du cœur droit d'origine pulmonaire*

Etienne S..., 51 ans, revendeur ; fièvre typhoïde à 18 ans ; à 41 ans, attaque de rhumatisme articulaire aigu ; quelques excès alcooliques. Bronchites hivernales depuis plusieurs années.

Le malade fait remonter le début de son affection actuelle à quatre ans en arrière ; un médecin appelé lui donna, dit-il, de la digitale et mit des sangsues aux lombes. Il se rétablit pour quize mois, pendant lesquels il aurait pris encore de temps en temps de la digitale. En décembre 1891, pour la première fois, œdème des jambes. Soigné à l'Hôpital Saint-Joseph à deux reprises différentes il fut traité par la digitale et par la théobromine, par celle-ci avec beaucoup de succès, dit-il.

Il entre le 30 décembre dans le service de M. le Professeur Bondet.

Actuellement : orthopnée, accès paroxystiques diurnes et nocturnes ; œdème des membres inférieurs, de la paroi abdominale et thoracique. Ascite considérable.

*Cœur* : pointe dans le cinquième espace ; pas de souffle à la pointe ; petit souffle systolique au foyer tricuspide, turgescence et pouls veineux des jugulaires.

Pouls petit, irrégulier.

*Poumons* : matité et râles fins aux bases ; râles bronchiques ailleurs.

*Foie* volumineux. Urines albumineuses.

5 janvier. — On donne : digitale, 0 gr. 30 pendant cinq jours.

10 janv. — Le malade urine deux litres, éprouve un léger

soulagement ; l'œdème persiste au membre inférieur ; la dyspnée reparait assez marquée au bout de quelques jours.

31 janv. — Urines foncées, 1.500 gr. ; disque épais d'albumine, 10 gr. d'urée.

L'œdème a de nouveau envahi la paroi abdominale, ascite très considérable.

Pouls : 91 pulsations ; quelques irrégularités.

Crises de suffocation.

On donne : Théobromine, 2 gr.

1<sup>er</sup> février. — Urine jaunes clair : 3.500 gr.

Amélioration générale, le malade a bien dormi, il a eu ce matin un vomissement et souffre d'un certain malaise. On réduit la théobromine à 1 gr.

2 fév. — Urines : 5.500 gr., toujours très albumineuses.

15 fév. — La diurèse se maintient au-dessus de trois litres. L'œdème n'existe plus.

24 fév. — L'état est toujours satisfaisant ; la diurèse abondante ; l'œdème se montre seulement le soir à la jambe quand le malade s'est levé dans la journée.

8 mars. — Ce malade dont l'amélioration se maintenait a succombé a un érysipète de la face.

Autopsie refusée.

La digitale a eu au début de l'affection des effets très heureux ; son action ensuite a paru épuisée ; elle a été impuissante contre les œdèmes et la dyspnée paroxystique. La théobromine donnée le premier jour à la dose de 2 gr., réduite le lendemain à 1 gr., en raison d'un certain malaise, a porté la diurèse à 6 litres ; elle a calmé la dyspnée et éliminé rapidement l'œdème qui était énorme.

OBSERVATION V (Personnelle)

*Sclérose rénale. — Insuffisance tricuspidienne d'origine  
pulmonaire*

Louis M..., 63 ans, manœuvre, entre le 23 janvier dans le service de M. le Professeur Bondet.

Quelques excès alcooliques. Bronchite chronique depuis cinq ans. Il a dû s'aliter le 5 février.

Actuellement état général médiocre ; toux fréquente ; expectoration abondante. Œdème des jambes.

*Aux poumons* : submatité et râles sous-crépitaux fins aux bases ; râles bronchiques ailleurs.

*Au cœur* : battements épigastriques, galop droit ; pas de pouls veineux.

Urine : albumine abondante, à teinte rosée.

26 janvier. — Digitale : 0 gr. 30 pendant quatre jours.

30 janv. — Depuis que le malade prend de la digitale, l'état s'est singulièrement aggravé. Dyspnée intense, face violacée, râles trachéaux, cyanose généralisée, somnolence demi-comateuse. Aux poumons nombreux râles bronchiques dans toute la hauteur.

On fait des injections de caféine.

1<sup>er</sup> février. — L'état est toujours mauvais.

Urines : 340 gr., ocres, bourbeuses. Albumine très abondante, teintée en rose, 7 gr. d'urée.

Le pouls est un peu plus fort, plus régulier.

Respiration rapide (41 par minute) ; pas de Cheyne-Stokes. Myosis. Température hyponormale.

Œdème assez considérable des membres inférieurs et du scrotum.

On donne : théobromine, 2 gr.

2 fév. — Les urines ont changé totalement d'aspect et atteignent un litre ; le malade se sent relativement bien.

7 fév. — La théobromine est élevée à 3 gr. et supprimée le 9. Les urines atteignent 1.500 gr. puis 3 litres. L'œdème diminue ; mais le malade a toujours une tendance à la somnolence, et une teinte cyanique générale. Il meurt le 14 février.

*Autopsie.* — *Poumons* : emphysème à la partie supérieure ; congestion à la base.

*Cœur* : hypertrophié, p. 430 gr. Le myocarde est légèrement jaunâtre et se laisse déchirer facilement. Insuffisance marquée de la tricuspide qui admet aisément quatre doigts. Traces d'athérome au niveau des orifices du cœur gauche.

*Foie* : bécance extraordinaire des veines sus-hépatiques, épaississement de leurs parois.

*Rein* : adhérence marquée de la capsule, petits kystes, rein dur, résistant, donnant à la pression une sensation de caoutchouc. La coupe montre au niveau des pyramides de petites traînées blanchâtres de fibrose périvasculaire.

L'état de ce malade, très défectueux dès son entrée à l'hôpital, fut singulièrement aggravé par la digitale. La caféine le remonta un peu, la théobromine ouvrit momentanément et assez largement la glande rénale.

## OBSERVATION VI

Communiquée par M. le Docteur Mollard,  
service de M. le Professeur Renaut

*Insuffisance aortique.* — *Insuffisance et rétrécissement mitral.*  
*Rein cardiaque*

Françoise G..., 32 ans, domestique.

Rhumatisme articulaire subaigu à 15 ans ; douleurs erratiques ensuite.

La maladie actuelle remonte à plusieurs années et débute par de la dyspnée d'effort. Il y a quatre ans, séjour d'un mois dans le service de M. Bouveret pour oppression. Elle est traitée par la digitale. Elle sort très améliorée et continue tant bien que mal son métier de domestique pendant trois ans.

En décembre 1897, grippe.

En février 1898, l'enflure des jambes et la dyspnée s'accroissent ; elle entre dans le service de M. le Professeur Renaut le 11 mai.

A ce moment, l'œdème remonte jusqu'aux seins et infiltre les membres supérieurs.

*Au cœur* : voussure précordiale ; matité cardiaque augmentée en tous sens. Pointe abaissée (6<sup>me</sup> espace) et déviée vers l'aisselle. Au foyer mitral : souffle d'insuffisance. Au foyer aortique : souffles caractéristiques d'insuffisance et de rétrécissement. Rien au foyer tricuspide.

Rythme du cœur à peu près régulier ; mais pour le moindre effort le cœur s'affole.

Les signes périphériques de l'insuffisance aortique sont très nets.

*Aux poumons* : râles fins d'œdème aux bases ; à gauche signes d'hydrothorax.

Urines peu abondantes, foncées, très albumineuses.

17 mai. — On donne : quatre granules de strophantus.

22 mai. — On donne : digitaline cristallisée, 0 gr. 001.

3 juin. — Le strophantus et la digitaline n'ont produit aucun effet sur l'œdème. La malade urinait cependant deux litres. On donne : 3 gr. de théobromine.

La diurèse s'élève alors à quatre litres.

14 juin. — Il ne reste qu'un très léger œdème de la jambe et du pied droits. Le 18 juin, tout a disparu, on supprime la théobromine.

3 juillet. — L'œdème reparaît et monte ; les urines sont à 1.500 gr. On donne : 3 gr. de théobromine.

La diurèse s'élève et se maintient au-dessus de deux litres. Le 16 juillet œdème et ascite ont disparu ; on supprime la théobromine.

31 août. — La malade se sentant bien, demande à partir et sort de l'hôpital. Il n'y a pas d'œdème, le foie est gros ; mêmes signes au cœur.

22 octobre. — La malade rentre très dyspnéique, enflure des cuisses ; pas d'ascite.

23 oct. — Deux granules de strophantus.

24 oct. — Digitale en macération à doses décroissantes pendant cinq jours.

30 oct. — La malade n'est pas soulagée. On donne : 3 gr. de théobromine. Sous son influence, l'œdème et la dyspnée disparaissent comme précédemment.

Le 2 et le 17 décembre, le 24 janvier on la donne à nouveau avec le même succès.

Le 26 janvier, l'oppression a disparu ; ni œdème, ni ascite, la malade dort la nuit, urine bien. Le pouls est bondissant, régulier. Le 31, on supprime la théobromine.

20 février. — Dyspnée intense, cœur faible malgré l'amplitude du pouls. Nombreux râles d'œdème pulmonaire, signes d'hydrothorax à gauche. On donne : 3 gr. de théobromine.

23 fév. — On constate à la région précordiale un souffle intense et râpeux que l'on met sur le compte d'une péricardite. Dyspnée intense ; cyanose de la face et des ongles.

On a mis des sangsues sur la paroi abdominale et au triangle de Petit. Injection sous-cutanée de sérum artificiel.

La malade meurt. Autopsie refusée.

Chez cette cardiaque, la digitale a eu son succès habituel contre la première attaque d'asystolie. Lors-

que, après une période relativement longue, est survenue la seconde crise, le strophantus et la digitale se sont montrés impuissants; il en a été ainsi à plusieurs reprises. Chaque fois au contraire la théobromine a fait disparaître rapidement l'ascite et des œdèmes énormes qui infiltraient les quatre membres; elle a redonné à la malade un état assez satisfaisant même pour lui permettre à un moment donné de sortir de l'hôpital.

#### OBSERVATION VII (Personnelle)

##### *Néphrite interstitielle. — Bruit de galop. — Urémie*

Anne C..., 57 ans, cordonnière, entre le 27 août 1898 dans le service de M. le Professeur Renaut. Bronchites hivernales depuis dix ans; accès paludéens il y a trois ans.

L'affection actuelle a débuté au mois d'août brusquement par une dyspnée violente avec œdème des jambes.

Actuellement: orthopnée, face pâle et bouffie, œdème des jambes.

*Au cœur*: galop très net, bruits sourds, tachycardie.

*Urines*: rares, petit disque d'albumine.

28 août. — Régime lacté, dix sangsues au triangle de Petit, piqûres de caféine.

Le lendemain la cyanose et l'oppression ont diminué, mais deux jours après, la malade retombe dans le même état qu'à l'entrée. On essaye sans succès de faire une saignée générale; de nouveau, piqûres de caféine, sangsues au triangle.

12 septembre. — Malgré la caféine, les urines sont toujours rares, albumineuses; l'œdème persiste. On donne: 3 gr. de héobromine.

La diurèse est abondante, l'œdème disparaît ; la malade sort le 19.

Elle rentre le 28 : dyspnée, œdème considérable, arythmie, galop ; urines rares, foncées. On donne : digitaline cristallisée, 0 gr. 001.

1<sup>er</sup> octobre. — L'état n'a pas changé.

On met douze sangsues aux lombes ; on injecte 400 gr. de sérum artificiel.

Une amélioration considérable se produit alors. La malade, obligée de faire un voyage, sort du service le 4 novembre, sans oppression, ni œdème.

10 janvier 1899. — La malade rentre.

Dyspnée intense, ébauche de Cheyne-Stokes ; l'œdème remonte à la paroi abdominale.

*Au cœur* : bruits assourdis, galop. Pouls assez ample, régulier, rapide ; la malade vomit de temps à autre ; aux bases des poumons, râles fins ; toux fréquente. Céphalée et signes de brightisme.

*Urines* : 300 gr. très albumineuses.

12 janvier. — Digitaline : 0 gr. 001. Le lendemain, oppression un peu moindre, urines : 1.700 gr.

16 janv. — L'œdème ne se modifie pas. On donne : 3 gr. de théobromine.

18 janv. — Urines : 4 litres ; l'oppression a disparu ; l'œdème a notablement diminué.

La malade accuse une céphalée généralisée qui peut être attribuée à la théobromine.

23 janv. — Urines : 3.500 gr. ; 13 gr. d'urée ; disque élevé d'albumine. L'examen du dépôt ne montre ni cylindres, ni globules rouges, ni cellules épithéliales, mais simplement des globules de pus et des cellules pavimenteuses de revêtement.

26 janv. — La diurèse persiste au-dessus de 3 litres ; la céphalée a diminué ; on supprime la théobromine.

31 janv. — La malade a passé une nuit agitée, le pouls est rapide ; on redonne : théobromine, 2 gr.

Nouvelle amélioration, la malade a dormi et se sent mieux. Elle n'a pas de céphalée.

7 février. — On supprime la théobromine.

25 févr. — Même état, la céphalée et les malaises ont complètement disparu ; la malade repose la nuit. Il persiste un peu d'œdème des jambes.

### OBSERVATION VIII

Communiquée par M. le Docteur Leclerc

*Néphrite chronique. — Souffle systolique de la pointe*

Jean F..., 47 ans, calligraphe, entre le 29 décembre 1893 dans la salle Sainte-Marguerite.

Il y a sept ans, rhumatisme du cou de pied, avoue quelques excès de boisson.

Depuis deux ans, polyurie, pollakiurie, oppression nocturne ; en septembre dernier, dyspnée d'effort, puis œdème des jambes.

Aujourd'hui, l'œdème atteint la cuisse, le scrotum, la main droite ; insomnie complète.

*Au cœur* : pointe dans le cinquième espace ; souffle systolique de la pointe, se propageant mal dans l'aisselle ; galop très net ; battements réguliers.

Pouls très petit, rapide, régulier (124 P.).

Râles sous-crépitaux fins aux bases des poumons.

Foie volumineux et douloureux, pas de pouls veineux. Appétit nul, langue saburrale, quelques vomissements.

*Urines* : rares, foncées, très albumineuses (1/2 litre).

30 décembre. — Digitale : 0 gr. 40.

2 janvier 1894. — Urines : 1 litre ; urée 19 gr.

4 janv. — Pouls 95 ; souffle de la pointe plus intense On supprime la digitale ; on donne : théobromine, 1 gr. 50.

5 janv. — Urines 2.800 ; l'œdème diminue, l'albumine également ; on donne 2 gr. de théobromine.

6 janv. — Urines 5 litres.

9 janv. — Urines 4 litres ; le malade a éprouvé des nausées, on supprime la théobromine.

11 janv. — Urines 3 litres ; l'albumine a reparu.

17 janv. — On redonne la théobromine.

18 janv. — L'urine remonte à 3 litres ; l'albumine disparaît, malaises, nausées ; on supprime la théobromine.

19 janv. — Digitale : 0 gr. 40.

28 janv. — Urines : 1.300 ; on supprime la digitale.

30 janv. — Le souffle de la pointe est intense, l'essoufflement un peu plus considérable ; on donne : digitale, 0 gr. 40 ; sangsues aux lombes.

1<sup>er</sup> février. — Le souffle est bien moins intense.

10 fév. — On a supprimé la digitale ; le souffle est très intense ; le malade urine médiocrement ; on donne en même temps : théobromine et digitale.

12 fév. — Le malade urine 7 litres ; on supprime la théobromine.

13 fév. — Pouls bigéminé, on supprime la digitale ; le souffle a disparu.

20 fév. — Urines très foncées, 800 gr. ; somnolence.

22 fév. — On donne : 2 puis 4 gr. de théobromine.

23 fév. — Urine : 2.500 gr.

L'œdème a peu diminué ; signes d'hydrothorax à gauche.

24 fév. — On remplace la théobromine par digitale ; 0 gr. 40.

26 fév. — Le malade a vomi deux fois sous l'influence de la digitale ; on la supprime.

17 mars. — Crise d'angine de poitrine.

Mort ; autopsie refusée.

Cette observation nous montre bien l'action respective de la théobromine et de la digitale sur cette catégorie de malades. La digitale ralentissait le pouls, donnait au cœur du tonus et supprimait le souffle apexien ; elle produisait une diurèse insignifiante, incapable d'éliminer les œdèmes ; son action sur le cœur lui même était très passagère. La théobromine élevait la diurèse à 4 ou 5 litres, faisait disparaître l'albumine et les œdèmes : son action se faisait sentir plus longtemps que celle de la digitale.

#### OBSERVATION IX

(Communiqué par M. le Docteur Chappet)

##### *Cirrhose atrophique*

C..., entre à la salle Sainte-Irénée, hospice de la Croix-Rousse, le 8 juin 1898.

Il est frappé d'une cirrhose atrophique type.

Ascite ; œdème des membres inférieurs.

Œdème des bases avec emphysème.

Rien au cœur.

Urines : 1.200 gr. ; albumine, 0 gr. 50.

On donne : digitale, 0 gr. 40.

Elle n'entraîne aucun effet diurétique.

On donne à plusieurs reprises : 2 gr. de théobromine.

Dès le second jour les urines s'élèvent à 3 litres  $1/2$  ; l'ascite diminue considérablement. L'œdème disparaît.

Cette observation est des plus sommaires ; nous la donnons cependant pour montrer que la théobromine peut être plus heureuse que la digitale et rendre des services contre les hydropisies qui accompagnent la cirrhose atrophique.

### OBSERVATION X

(Service de M. le Professeur Teissier ; communiquée par  
M. Martin, interne du service)

#### *Néphrite chronique. — Urémie*

André E..., 57 ans, menuisier ; entre le 2 janvier salle Sainte-Jeanne.

Habitudes alcooliques. Il fait remonter les premiers symptômes de sa maladie au mois d'avril ; il fut pris la nuit d'une suffocation brusque ; on l'amena à l'Hôtel-Dieu presque dans le coma. Traité dans la salle Saint-Augustin, il se remit peu à peu et retourna à son travail. Il garda les signes du brigh-tisme. Ces malaises ont augmenté depuis quinze jours.

Actuellement, il est en plein état urémique : Cheyne-Stokes, œdème des membres inférieurs, céphalée, urines rares, albumineuses, râles d'œdème aux deux bases pulmonaires. Cœur régulier.

3 janvier. — Ventouses scarifiées aux lombes ; purgation à l'eau de vie allemande.

4 janv. — L'état s'aggrave ; insomnie, agitation.

On fait une saignée de 250 gr.

On donne : 2 gr. de théobromine.

5 janv.— La diurèse se rétablit, le malade urine 2 litres d'urines claires.

Les symptômes urémiques disparaissent.

17 janv. — On a supprimé la théobromine ; la diurèse se maintient au-dessus de 2 litres ; le pouls est fort, très tendu, régulier.

Pas d'œdème, ni d'oppression.

Le malade très amélioré quitte le service le 11 février.



## INCONVÉNIENTS DE LA THÉOBROMINE

### I. — ACCIDENTS D'INTOLÉRANCE

L'inconvénient le plus grave de la théobromine consiste en ce qu'elle est mal supportée par certains malades. Les accidents consistent en des troubles gastriques, nausées et vomissements. En même temps les malades se plaignent d'un mal de tête continu et qui peut être assez violent ; Huchard a observé surtout de la céphalée en casque ; chez un malade intolérant nous avons vu une douleur frontale sous forme de barre avec sensation de constriction aux tempes (Obs. III).

Comment faut-il expliquer ces accidents ? Il est permis de songer tout d'abord aux impuretés du médicament. Huchard n'a jamais observé de phénomènes fâcheux dans la pratique hospitalière ; il n'a pas été toujours aussi heureux en clientèle, et cela tient sans doute, d'après lui, à la valeur inégale des divers échantillons de théobromine.

La plupart des auteurs rapportent les faits d'intolérance à une véritable idiosyncrasie médicamenteuse. Les susceptibilités individuelles peuvent exister sans

doute pour la théobromine comme pour l'opium ou la caféine. Il est possible que la théobromine détermine chez un sujet à l'état physiologique des nausées ou de la céphalée ; M<sup>me</sup> Konindji éprouva des maux de tête passagers au cours de ses expériences personnelles ; elle employait, il est vrai, la diurétine.

Mais nous croyons que c'est résoudre trop simplement la question. Le plus souvent ces prédispositions que l'on déclare naturelles et d'origine indéterminée sont créées en réalité par le fonctionnement imparfait de tel ou tel organe. La faute n'est pas à la théobromine, elle est dans une infériorité organique ; tel malade est dyspeptique, tel autre est albuminurique ; parfois même diverses influences morbides sont associées, et il en est précisément ainsi chez le brightique qui pêche à la fois par ses voies d'absorption et par ses voies d'élimination ; souvent aussi le foie, qui doit emmagasiner et neutraliser, prend part au concert pathologique et se trouve diminué dans sa fonction. Rappelons-nous aussi la règle posée par Gubler qui nous montre que l'intolérance est d'autant plus grande que l'économie est déjà déviée dans le sens où la pousserait la substance médicamenteuse. Ces données étant connues, pas n'est besoin le plus souvent d'incriminer l'idiosyncrasie. La plupart des malades, en effet, auxquels nous donnons la théobromine ont à un degré plus ou moins avancé des lésions rénales ; les uns, cardiaques primitifs, ont un rein à peine touché ; d'autres sont atteints de sclérose rénale ou de néphrite mixte. Or le brightique du fait de sa maladie est sujet à la céphalée, il est enclin aussi aux nausées et aux vomis-

sements. Etant donné la gastrique toxique, compagne plus ou moins tardive mais très fréquente de l'insuffisance rénale, quoi d'étonnant à ce que la muqueuse gastrique déjà irritée par les poisons qu'elle élimine anormalement supporte mal parfois la présence d'un médicament et en particulier de la théobromine ? Faut-il s'étonner aussi que sous l'influence de cette substance, on voie quelquefois augmenter l'état nauséux et la céphalée dont souffraient déjà ces malades ?

Précisément parmi les malades que nous avons observés, dans les cas où le cœur était seul ou principalement en cause, la théobromine était admirablement supportée. Certaines néphrites n'éprouvaient que des inconvénients très minimes ; les sujets atteints de lésions graves et diffuses du rein et souffrant d'urémie gastrique présentaient pour des doses un peu fortes des phénomènes plus marqués. Il en était ainsi pour le malade de l'observation III ; l'intolérance chez lui relevait bien directement de l'état gastrique, car deux jours avant la dernière tentative thérapeutique, par une erreur commise dans l'attribution des médicaments, on lui donna du kermès ; trois pastilles suffirent pour le jeter dans un état absolument analogue à celui qui succéda à l'absorption de la théobromine.

La digitale du reste est capable elle aussi d'aggraver l'état gastrique, et l'on sait que la caféine contribue à créer chez le malade qui l'ingère d'une façon prolongée le dégoût absolu du lait et de tout aliment ; ne pourrait-on pas reprocher aussi à cette dernière une tendance à augmenter l'état d'énervement et d'agitation qui est celui de tout urémique ? Il en est de la théobro-

mine comme de la digitale et de la caféine ; elle a ses inconvénients accidentels, assez rares, ordinairement peu marqués, bien légers en réalité si on les oppose aux services qu'elle rend fidèlement aux malades.

## II. — LA THÉOBROMINE ET L'ÉPITHÉLIUM RÉNAL

La théobromine peut-elle léser l'épithélium rénal ? Quelques auteurs soutiennent que les diurétiques directs sont des agents nuisibles pour le rein. Guelpa et Bardet déclarent que « si des agents peuvent exercer une influence sur l'épithélium rénal, c'est en provoquant son élimination par la phlogose thérapeutique et pathologique des couches sous-épithéliales ». La théobromine alors ne serait rien moins que désastreuse dans les néphrites. Mais les résultats cliniques nous rassurent sur ce point ; la théobromine, quoique bien plus active que la caféine, ne semble pas être plus dangereuse que cette dernière pour le rein. L'examen microscopique du dépôt urinaire chez les brightiques traités par cette substance ne révèle pas l'existence d'un processus plus ou moins aigu de désagrégation épithéliale ; chez la malade en particulier de l'observation VII, qui a pris pendant longtemps de la théobromine, l'analyse du dépôt n'a montré ni cylindres, ni globules rouges, ni cellules épithéliales du rein.

Huchard, dans un cas, aurait vu l'albuminurie apparaître, dans trois cas une albuminurie préexistante aurait augmenté en quantité négligeable ; ceci pourrait s'expliquer, d'après lui, par la résorption des

œdèmes. Nous n'avons jamais vu pareil fait se produire chez nos malades ; au contraire chez quelques-uns l'albumine disparaissait régulièrement sous l'influence du médicament pour reparaitre quand celle-ci ne se faisait plus sentir.

Du reste pour éviter tout inconvénient, il suffit de supprimer la théobromine comme on le fait pour la digitale, dès que la résorption des œdèmes est effectuée.

## DIGITALE ET THÉOBROMINE

### INDICATIONS RESPECTIVES

Nous n'avons pas eu à étudier l'emploi respectif de la théobromine et de la digitale au cours des maladies aiguës ; il faut se laisser guider ici par les indications. Quand le cœur demande à être soutenu, c'est à la digitale qu'il faut s'adresser. Pour agir sur le rein, on pourrait songer à la théobromine ; c'est ainsi que la diurétine a été donnée quelquefois contre l'anurie scarlatineuse. Mais c'est au cours des affections chroniques du cœur et du rein que l'on a à envisager le plus souvent l'administration de la théobromine ou de la digitale.

**I. Maladies orificielles du cœur.** — C'est dans l'asystolie des orificiels que la digitale est le plus puissante. Bien maniée, elle donne des résultats merveilleux ; le malade se dit guéri, et il l'est fonctionnellement : le cœur recouvre son rythme normal, le pouls sa régularité et sa force, le malade, débarrassé des œdèmes, retrouve le bien-être, le calme et le sommeil.

Nous n'avons pas à faire remarquer ici que si les résistances périphériques accumulées sont trop consi-

dérables, il ne faudra pas se contenter de tonifier le cœur ; vouloir qu'à lui seul il rompe les barrières, c'est s'exposer à le voir succomber dans la tâche, c'est en tout cas épuiser sa force contractile et précipiter sa déchéance définitive. Il faut préparer sa tâche par les moyens ordinaires, un drastique, une saignée suivant le cas, le régime lacté toujours ; on pourra alors demander au cœur un vigoureux effort et le cœur le donnera si toutefois sa fibre n'est pas dégénérée à jamais.

La digitale est donc, dans ces conditions, le médicament par excellence de l'asystolie. Il nous reste à examiner quelles raisons peuvent s'opposer à son emploi et quelles sont, lorsqu'elle échoue, ses causes d'insuccès, quels sont enfin les moyens de remédier à son échec.

*Contre-indications.* — Un état gastro-intestinal grave peut produire des phénomènes d'intolérance et nécessiter la suppression de la digitale.

L'insuffisance tricuspidiennne consécutive à des troubles de la circulation pulmonaire d'origine réflexe est une complication bien rare. Si elle se présentait cependant, la digitale, en exagérant par exemple les troubles digestifs, ne ferait qu'accentuer les désordres circulatoires consécutifs. Le cœur, ni le poumon ne sont en cause, c'est l'organe primitivement malade qu'il faut traiter.

D'après M. le Professeur Teissier, le soupçon d'une symphyse cardiaque doit faire abandonner la digitale. Le cœur soudé par la symphyse n'est pas libre de son volume ; il pourrait donc survenir de graves désordres

sous l'influence de la digitale qui est, comme on le sait, réductrice du volume du cœur.

Potain donne la digitale avec ménagement dans l'insuffisance tricuspidiennne consécutive au rétrécissement mitral; cette insuffisance est un débouché pour la circulation pulmonaire; grâce à elle, la stase sanguine se fait non pas dans le poumon, mais dans le système des veines caves. Dans ces conditions que fait la digitale? En rendant au cœur son volume normal, elle supprime brusquement la soupape, la stase veineuse et les œdèmes disparaissent. Mais la digitale n'a pas supprimé la barrière mitrale; la masse sanguine qui distendait les veines caves encombre maintenant le poumon, et alors, comme l'a montré Merklen (Gaz. hebdomadaire, février 1899), on voit un malade qui souffrait d'une dyspnée modérée tomber dans un état voisin de l'asphyxie. Il faut donc être prudent et ne donner que de petites doses de digitale dans le rétrécissement mitral.

*Causes d'insuccès.* — Des lésions légères et secondaires du rein ne suffiraient pas à expliquer un insuccès complet de la digitale. Le plus souvent il faut accuser l'épuisement du myocarde, l'abolition totale et définitive de sa force de contractilité. Cet état de dégénérescence caractérise ordinairement la période ultime de la maladie. Il faut savoir cependant que dans les affections valvulaires le malade peut n'éprouver aucun bénéfice de la digitale dès les premières attaques d'asystolie. L'observation I en est un exemple incontestable : le 21 octobre on donne à ce malade la digitale pour la première fois et son effet reste complètement

nul. On commence à donner de la théobromine, et le succès s'affirme d'emblée; dès le lendemain, les urines montent à trois litres, les œdèmes fondent en vingt-quatre heures, le malade n'a ni oppression, ni angoisse; comme le fait a lieu ordinairement pour la digitale, il se dit et se croit guéri. De nouvelles crises éclatent dans la suite; à trois reprises différentes on donne chaque fois digitale ou digitaline toujours également impuissantes, et la théobromine toujours efficace et prompte.

Qu'on relise aussi l'observation VI; en présence de tels résultats, on ne peut hésiter à recommander la théobromine, d'autant plus que, nous le répétons ici, chez les malades orificiels sans lésions rénales primitives et notables, nous n'avons jamais vu ce médicament produire le moindre phénomène d'intolérance.

Sans doute, on n'a rien fait pour la lésion, mais comme le dit G. Sée, « on a fait beaucoup pour le malade ». Quand la digitale échoue et quand elle est contre-indiquée, il faut penser à la théobromine.

**II. Maladies du cœur avec néphrite surajoutée; affections cardio-rénales.** — Parfois les deux lésions du cœur et du rein se sont développées séparément. Le plus souvent il y a communauté d'origine; le malade est frappé de sclérose cardio-rénale sous des modes divers; tantôt il joint à sa lésion rénale un cœur dilaté sous l'influence d'un état pulmonaire chronique; le plus souvent il est atteint de cardiopathie artérielle, il est mitral ou aortique par endartérite, ou il possède un cœur de Traube. Les deux lésions

marchent parallèlement, ou bien il en est une qui prend le pas. Il est difficile en pratique d'apprécier, quant à la gravité, le degré exact de chaque localisation morbide. Ainsi chez tel malade la myocardite prédomine et arrive à déterminer une asystolie exactement semblable à celle des cardiaques orificiels, de telle sorte qu'on peut se méprendre sur l'état du rein et ne pas voir la néphrite. Celle-ci constitue cependant un élément important non seulement comme pronostic, mais aussi au point de vue du traitement.

Ce n'est pas que la digitale soit ici absolument contre-indiquée; elle est et reste toujours le médicament de l'asystolie; quand celle-ci survient avec les phénomènes ordinaires d'insuffisance tricuspидienne et d'œdèmes périphériques, il faut toujours penser à la digitale.

Elle donnera quelquefois des résultats satisfaisants. Il ne faudra cependant pas en attendre les mêmes bénéfices. Son action restera souvent incomplète; elle réglera le cœur, comme le ferait peut-être aussi le strophantus, mais elle sera impuissante à ouvrir largement le rein altéré; elle provoquera la diurèse, mais une diurèse médiocre, insuffisante pour libérer totalement le patient des œdèmes viscéraux et périphériques. Dès lors le résultat obtenu, par le fait même qu'il est incomplet, sera peu durable: la digitale n'ayant pas rétabli tout entière la liberté circulatoire, le cœur ne sera que particulièrement soulagé; trouvant toujours devant lui une résistance périphérique anormale, il ne tardera pas à se déclarer de nouveau insuffisant et les périodes de crises se renouvelleront

à de courts intervalles. Si dans ces conditions il faut donner chaque fois la digitale, en dehors des inconvénients pouvant résulter de son accumulation, on verra à bref délai le myocarde s'épuiser et perdre en vains efforts les derniers ressorts de sa puissance contractile. Il faut adopter pour le cœur la théorie du moins possible; il est malade, amoindri par la sclérose : moins que jamais il faut le surmener; comme l'organisme tout entier il est en méioprogie : est-ce le moment de lui demander un plus lourd travail?

Aussi ne faut-il pas s'étonner si on le voit quelquefois rester complètement insensible à l'action de la digitale. L'effet peut même être directement nuisible : l'observation V en fournit l'exemple.

Voyons maintenant comment se comporte ici la théobromine. Étant donné son mode d'action, l'efficacité de ce médicament est réglée par l'état de l'épithélium rénal. Si l'on se trouve en présence de lésions de gravité moyenne, la diurèse se manifeste toujours avec une intensité variable et avec la rapidité ordinaire. Pour nous renseigner du reste, passons en revue quelques observations. Un malade (Obs. IV) prend de la digitale; le pouls est légèrement amélioré, mais l'oppression n'a pas diminué; les urines ont monté à deux litres; l'œdème décroît, se localise aux jambes et à la partie inférieure de la cuisse, mais n'en disparaît pas. Dix jours après, l'état du cœur est relativement satisfaisant, mais l'oppression augmente, l'œdème infiltre à nouveau la paroi abdominale, une ascite énorme distend l'abdomen. On donne 2 gr. de théobromine, la diurèse est portée dès le premier jour à quatre

litres, le lendemain elle dépasse cinq litres avec 1 gr. de théobromine ; une telle diurèse, on le conçoit, n'est pas longue à entraîner les œdèmes ; du même coup la dyspnée disparaît et le malade recouvre le sommeil. Les observations II et VIII fournissent des exemples analogues.

Voici enfin un dernier malade dont le cœur était infiltré de plaques fibreuses et le rein à demi-étouffé par la sclérose. Malgré cette dernière lésion, ce malade urina 1.900 gr. pour une dose minime de théobromine ; nous disons minime car la théobromine administrée trop largement fut rejetée par l'estomac. (Obs. III.)

Ce fait nous amène à dire un mot sur l'intolérance des brightiques ; nous en avons déjà indiqué les causes. Doit-elle faire supprimer la théobromine ? oui, si l'intolérance est grave, s'il y a une céphalée intense avec vomissements répétés ; non, s'il y a simplement du vertige léger avec état nauséux. Dans ce dernier cas il faut se contenter de réduire la dose, pour assurer la diurèse ; dans le premier on pourra au bout de quelques jours essayer de nouveau la théobromine en donnant une quantité moindre.

Pour nous résumer, que résulte-t-il de ces considérations. C'est d'abord qu'il faut ici être ménager de la digitale et garder dans sa main cette arme puissante pour les moments où le cœur est réellement en détresse ; c'est ensuite qu'il faut la donner à dose modérée ; elle ne doit pas lancer le cœur dans une lutte inutile contre les œdèmes ; elle doit être simplement son régulateur et son « opium ». Quant aux œdèmes, c'est affaire à la théobromine. En combinant sagement l'em-

ploi de ces deux agents : théobromine et digitale, on sera aussi utile que possible aux malades chancelants que menacent d'un côté l'insuffisance du cœur et de l'autre celle du rein.

**III. Urémie.** — Nous venons d'étudier les mérites respectifs de la digitale et de la théobromine dans le traitement des affections cardio-rénales. Il nous reste à envisager le traitement de l'urémie proprement dite.

« Ce qui prépare l'urémie, dit Huchard, c'est l'imperméabilité rénale ; ce qui la fait, c'est la substance toxique. » Et Huchard a montré que le moyen le plus sûr de prévenir et de combattre la dyspnée urémique, c'est le régime alimentaire. La surface filtrante est réduite d'étendue, il faut réduire la quantité de toxines à éliminer ; le rein devient relativement suffisant lorsqu'on proportionne à ses facultés restreintes le travail à accomplir. Jamais ou bien rarement, en effet, on ne voit irrémédiablement détruits tous les éléments filtrants et sécréteurs.

Ainsi que l'a montré le Professeur Renaut, les accidents rapides d'insuffisance rénale se produisent par le mécanisme d'une congestion active, d'un œdème congestif qui agissant par contre-pression annihile complètement les fonctions glomérulaire et tubulique, comme l'œdème aigu congestif du poumon supprime dans les régions où il s'étend les fonctions vésiculaires. Qu'il y ait urémie imminente ou confirmée, il faut agir au plus vite et ouvrir le rein.

Dans les cas graves, la saignée est le remède héroï-

que, mais on obtiendra plus sûrement le succès en lui joignant la théobromine.

Ce n'est pas seulement au cours de l'urémie imminente ou déclarée qu'il faut agir sur le rein. On doit le désencombrer de temps à autre suivant la méthode de M. le Professeur Renaut par des applications de sangsues échelonnées en séries ; ce moyen est employé alternativement avec la digitale et « le rein s'ouvre alors sauf les cas où l'émonctoire est irrévocablement perdu ».

Si cette méthode compte de nombreux succès, il est permis d'opposer encore ici la théobromine à la digitale. Le plus souvent, surtout dans la néphrite artérielle, il reste dans le rein des éléments actifs en assez grand nombre susceptibles de remplir leur rôle éliminateur ; le moyen le plus sûr de réveiller leur fonctionnement, c'est après avoir libéré le rein de l'œdème anémique par la saignée locale, d'employer le plus puissant et le plus fidèle des diurétiques épithéliaux : la théobromine. Celle-ci est la dernière ressource ; nous avons vu (Obs. VII) une malade brightique à la dernière période supporter sans inconvénient notable pendant un mois et plus une dose de 2 grammes de théobromine qui la faisait uriner assez largement et lui évitait de terribles souffrances dyspnéiques.

## POSOLOGIE DE LA THÉOBROMINE

---

La théobromine se prescrit en cachets, lorsque ceux-ci peuvent être avalés.

Chez l'enfant on la donnerait en suspension dans une potion gommeuse.

La dose habituelle varie entre 2 et 3 grammes; nous n'avons jamais dépassé ce dernier chiffre.

Si l'on suppose qu'il n'y a pas de lésions rénales notables, on peut donner 3 grammes d'emblée; lorsqu'il y a néphrite, il vaut mieux commencer par 2 grammes et réduire encore cette dose si un état avancé peut faire craindre des accidents d'intolérance.

Les cachets de 0 gr. 50 seront pris à des intervalles réguliers, et chaque fois le malade boira quelques gorgées de lait qui rendront l'action du médicament moins sensible à la muqueuse gastrique.

Chez un enfant de deux ans et demi, il a fallu arriver dans une observation de Marfan, à la dose de 0 gr. 75 pour déterminer une diurèse abondante. Du reste la très faible toxicité de la théobromine en fait par rapport à la digitale un médicament précieux dans les affections de la première enfance.

La théobromine a pu être absorbée pendant un mois et plus sans inconvénients. En règle générale, il faut la supprimer dès qu'il n'y a plus d'œdème.



## CONCLUSIONS

---

I. — La théobromine est un diurétique fidèle et puissant ; elle agit directement sur le rein, ne demande au cœur aucun effort et soulage cet organe en amenant la disparition rapide des œdèmes.

La théobromine fait disparaître la dyspnée toxique et calme l'angoisse précordiale.

II. — Dans les maladies orificielles, la digitale a ses contre-indications et ses causes d'insuccès, dont la principale est la myocardite ; la digitale, le médicament anti-asystolique par excellence, peut même échouer dès les premières crises. Il faut lui substituer alors la théobromine. Celle-ci n'occasionne pas de malaises aux cardiaques.

III. — Lorsque à une lésion quelconque du cœur s'ajoute une lésion rénale, en particulier dans la sclérose cardio-rénale, l'effet général de la digitale et spécialement ses propriétés diurétiques sont infidèles et presque toujours insuffisants. Il faut le plus souvent lui substituer la théobromine qui assure la diurèse sans détriment pour le rein et qui soulage le cœur en désencombrant la circulation périphérique.

Toutefois si la digitale est impuissante contre les œdèmes, elle pourra contribuer épisodiquement à régler l'état du cœur et on la donnera à dose modérée quand cet organe présentera des signes de défaillance.

IV. — Au cours de l'insuffisance rénale, pour lutter contre l'urémie imminente ou déclarée, on obtiendra un succès plus certain et plus durable en joignant à la saignée locale ou générale qui ouvre le rein l'emploi de la théobromine qui réveille et active le fonctionnement de l'épithélium rénal.

Dans les néphrites la théobromine détermine parfois des malaises d'intensité variable, mais que l'on évite en commençant par des doses réduites qui renseigneront sur la tolérance du malade.

*Vu :*

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,  
BONDET.

*Vu :*

LE DOYEN,  
LORTET.

*Vu et permis d'imprimer :*

Lyon, le 12 mars 1899.

LE RECTEUR,  
GABRIEL COMPAYRÉ.

## BIBLIOGRAPHIE

---

Nous renvoyons à la bibliographie de M<sup>me</sup> Konindji pour les publications antérieures à sa thèse (Paris, 1890).

LAZZARO. — *Parallelo farmacologico tra teobromina et caffeina* (ann. de chimie, 1890).

COHNSTEIN. — In *Berliner Klin. Woch.*, janvier 1893.

G. SÉE. — Académie de médecine, 1<sup>er</sup> août 1893.

HUCHARD. — Société de thérapeutique, 8 janvier 1896.

BARDET. — Société de thérapeutique, 22 janvier 1896.

MARGOULIÈS. — Thèse de Paris, 1896.

BARONAKI. — Thèse de Paris, 1897. (De la théobromine dans l'asystolie des vieillards).

RENAUT. — Traitement de l'urémie (in traité d'A. Robin).

HUCHARD. — Médicaments cardiaques (in traité de thérapeutique).

M<sup>lle</sup> STEINBERG. — Contribution à l'étude de la théobromine (th. de Montpellier, 1898).





